

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА, КОНЦЕНТРАЦИЯ НА  
ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ЗА ВЕТЕРИНАРНА УПОТРЕБА, ВИДОВЕ  
ЖИВОТНИ, ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛ В ДЪРЖАВИТЕ-  
ЧЛЕНКИ**

| <u>Държава-членка</u> | <u>Заявител</u>                                                                                 | <u>Свободно избрано име</u>     | <u>Фармацевтична форма</u> | <u>Концентрация</u> | <u>Видове животни</u> | <u>Препоръчителна доза</u>                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Белгия                | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>ИСПАНИЯ | Unisol 10%<br>Перорален разтвор | Перорален разтвор          | 100mg/ml            | Пилета и пуйки        | 50 ml от продукта на 100 литра вода, или 10 mg от активната съставка на килограм телесно тегло дневно. Лечението трябва да продължи минимум 3 дни. За лечение на салмонелоза, лечението трябва да бъде удължено до 5 дни. |
| Чешка Република       | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>ИСПАНИЯ | Unisol 10%<br>Перорален разтвор | Перорален разтвор          | 100mg/ml            | Пилета и пуйки        | 50 ml от продукта на 100 литра вода, или 10 mg от активната съставка на килограм телесно тегло дневно. Лечението трябва да продължи минимум 3 дни. За лечение на салмонелоза, лечението трябва да бъде удължено до 5 дни. |
| Германия              | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>ИСПАНИЯ | Unisol 10%<br>Перорален разтвор | Перорален разтвор          | 100mg/ml            | Пилета и пуйки        | 50 ml от продукта на 100 литра вода, или 10 mg от активната съставка на килограм телесно тегло дневно. Лечението трябва да продължи минимум 3 дни. За лечение на салмонелоза, лечението трябва да бъде удължено до 5 дни. |
| Ирландия              | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>ИСПАНИЯ | Unisol 10%<br>Перорален разтвор | Перорален разтвор          | 100mg/ml            | Пилета и пуйки        | 50 ml от продукта на 100 литра вода, или 10 mg от активната съставка на килограм телесно тегло дневно. Лечението трябва да продължи минимум 3 дни. За лечение на салмонелоза, лечението трябва да бъде удължено до 5 дни. |
| Полша                 | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>ИСПАНИЯ | Unisol 10%<br>Перорален разтвор | Перорален разтвор          | 100mg/ml            | Пилета и пуйки        | 50 ml от продукта на 100 литра вода, или 10 mg от активната съставка на килограм телесно тегло дневно. Лечението трябва да продължи минимум 3 дни. За лечение на салмонелоза, лечението трябва да бъде удължено до 5 дни. |

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**  
**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

## ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНИТЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### 1. Въведение

Unisol 10 % перорален разтвор съдържа 100 mg енрофлоксацин като активна съставка на 1 продукт. Енрофлоксацин е синтетично вещество с широкоспектърно антимикробно действие, принадлежащо към групата на флуорохинолоните антибиотици. Продуктът е предназначен да се прилага за лечение на заболявания на дихателната и храносмилателната системи от бактериален или микоплазмен произход, при пилета и пуйки.

По време на децентрализираната процедура е изразена загриженост, че Unisol 10 % перорален разтвор може да представлява потенциален сериозен риск за околната среда по отношение на синьозелените водорасли и сухоземните растения. В частност е оспорвана, адекватността на предоставените данни по отношение оценката на риска за околната среда, засягаща тези две точки.

### 2. Оценка на риска за околната среда

Заявителят предоставя оценка на риска за околната среда за Unisol 10 % перорален разтвор, която основно следва установените ръководства и препоръки. Представеният доклад за оценка на риска за околната среда се основава на нови проучвания, започнати от заявителя и на библиографски данни, извлечени от рецензирани от специалисти списания.

Фаза I оценка на риска за околната среда, следваща ръководството на VICH, води до Прогнозни концентрации в околната среда (PECs) в почвата за Unisol 10% перорален разтвор за пилета бройлери

(10 mg/kg телесно тегло дневно за 5 дни) над 100 µg/kg, като по този начин се изисква Фаза II оценка. Изчисленията за по-малко значимите видове пуйки не са разглеждани по-нататък в това отнасяне, тъй като рискът при всеки случай ще бъде по-нисък.

#### 2.1. Проучвания за последствията за околната среда

##### 2.1.1 Метаболизъм и екскреция

Ципрофлоксацин е основният метаболит на енрофлоксацин. Тъй като ципрофлоксацин представлява едва 2 % от общия резултат на метаболизма на енрофлоксацин при пилетата се приема, че всеки потенциален риск от метаболити се обхваща с използване на общия остатъчен подход, като се предполага, че общата доза се екскретира като изходно съединение или като метаболити с токсичност, подобна на изходното съединение.

##### 2.1.2 Адсорбция и десорбция в почвата

Проучване, публикувано в рецензирано от специалисти списание и достъпната литература (Nowara et al 1997)<sup>1</sup> посочва, че енрофлоксацин и други флуорохинолони са силно адсорбирани в почви с високо съдържание на глинести минерали като монтморилонит и каолинит, основно чрез електростатични взаимодействия между йонизираните карбоксилни групи на флуорохинолоните и обменяемите катиони в глинестите пластове.

$K_{oc}$  се изчислява, като 110,885 l kg<sup>-1</sup> (средна геометрична).

##### 2.1.3 Деградация в почвата

Изчистването на неозначен енрофлоксацин се изследва според ОИСП ръководство 307 в четири почви с различно съдържание на органичен въглерод и глина, както и с различни стойности на pH.

Характеристиките на почвата и съответните DT50 и DT90 стойности са: DT50: 141, 103, 99 и 149 дни; DT90: 469, 342, 330 и 495 дни.

---

<sup>1</sup> Nowara A, Burhenne J, Spiteller M. 1997. Binding of fluoroquinolone carboxylic acid derivatives to clay minerals. J Agric Food Chem: 45, 1459-63

Изпитването следва препоръчителното ръководство за изпитване, без големи отклонения и е проведено в съответствие с добрата лабораторна практика. Броят и вариациите в типа на почвата, се считат за приемливи. Разликата в DT50 и DT90 стойностите е относително малка. Ако се приеме най-лошата ситуация, тогава трябва да се използва най-високата DT50 за по-нататъшна оценка (напр.  $PEC_{\text{почва-плато}}$  изчисления). При по-малко консервативен подход, може да се използва средната геометрична на четирите DT50 стойности, т.е. 121 дни.

Комитетът признава, че в модела на проучването са допуснати пропуски, но се съгласява, че резултатите могат да бъдат използвани за  $PEC$  изчисления.

## 2.2 Изчисляване на $PEC$ стойности

### 2.2.1 $PEC_{\text{почва-плато}}$

Като се използва настоящото ръководство, изчислената  $PEC_{\text{почва-плато}}$  е 542,9  $\mu\text{g/kg}$ . Ако се използва средната геометрична на DT50 стойностите от четирите почви,  $PEC_{\text{почва-плато}}$  е 506  $\mu\text{g/kg}$ .

### 2.2.2 $PEC_{\text{подпочвени води}} (PEC_{\text{ппв}})$

Получената  $PEC_{\text{ппв}}$  стойност е 0,057  $\mu\text{g/l}$ , което е под критичната стойност от 0,1  $\mu\text{g/l}$ .

Като цяло, CVMP се съгласява, че е малко вероятно енрофлоксацин да представлява значителен риск за подпочвените води.

### 2.2.3 $PEC_{\text{повърхностни води}} (PEC_{\text{пв}})$

Прилагането на ръководството на CVMP за Оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на ръководствата на VICH GL6 и GL38 води до изчисляване на  $PEC_{\text{повърхностни води}}$  от 0,019  $\mu\text{g/l}$ .

## 2.3. Проучвания върху ефекта и изчисление на PNEC (Прогнозна концентрация без ефекти за околната среда) стойности

### 2.3.1 Водорасли

Проучване, взето от достъпната литература, Robinson et al. (2005)<sup>2</sup> проучва токсичността на енрофлоксацин върху водораслите *Microcystis aeruginosa* (цианобактерии или синьо-зелени водорасли) и *Pseudokirchneriella subcapitata* (преди известни като *Selenastrum capricornutum*, зелени водорасли). Стойностите EC50 за *M. aeruginosa* и *P. subcapitata* са съответно 49 и 3 100  $\mu\text{g/l}$ . Прилагането на фактор на оценка от 100 води до PNEC стойност от 0,49  $\mu\text{g/l}$  за водорасли.

Антибиотиците обикновено са токсични за водорасли и цианобактерии. Това е основна причина, поради която ЕС (EMEA/CVMP) е направил изпитването на цианобактериите задължително за всички антибиотици. Не е провеждано допълнително обсъждане на данните за зелените водорасли, тъй като те са над 50 пъти по-малко чувствителни към енрофлоксацин.

---

<sup>2</sup> Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ. 2005. Toxicity of Fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. Env. Toxicol Chem 24: 423-430.

Проучването на Robinson et al (2005) като цяло е добре докладван научен труд, който е публикуван в утвърдено международно, рецензирано от специалисти списание. Въпреки това, данните за изпитването на цианобактериите *Microcystis aeruginosa* не отговаря на критериите за валидност, изисквани в ръководство 201 на ОИСП. Коефициентът на вариация (CoV) не е предоставен, но сравнително тесния диапазон от 95% доверителен интервал, около очакваните EC50 стойности, качествено показва приемливо отклонение в данните. Не се очаква темповете на растеж да са били експоненциални и следователно има вероятност изпитванията да са проведени при субоптимална чувствителност. Съотношението между измерените параметри и сухо тегло на биомасата е трябвало да бъдат съобщени.

Предвид несигурността на изчистването и случващото се с енрофлоксацин в хода на изследването, CVMP не може да подкрепи използването на номиналните концентрации за установяване на EC50 стойностите. Не е ясно до каква степен може да настъпи възстановяване на популацията в края на изследвания период. При наличните данни за изчистване, е необходимо да се използва метода за определяне на средната експозиция за даден период от време.

Средната геометрична концентрация по време на експозицията е използвана за определяне на по-реалистична мярка на ефекта спрямо номиналните концентрации, както е предположено в ОИСП 201. На разположение са данни само за два етапа, т.е. началото и края на проучването, където за съжаление не е съобщена точната степен на възстановяване на концентрацията (по-малко от 20 %).

EC50 базирана на първоначалната концентрация на експозиция може да се очаква да е 51,45 µg/l, когато се разглежда EC50 от 49 µg/l базирани на номиналната начална концентрация (равно на 100 % възстановяване) и начално средно възстановяване от 105 % от номиналната концентрация.

EC50 базирана на крайната концентрация на експозиция може да се очаква да е 4,9 µg/l, когато се разглежда EC50 от 49 µg/l базирани на номиналната начална концентрация (равно на 100 % възстановяване) и начално средно възстановяване от 10 % от номиналната концентрация (средна на диапазона 0 до 20 %). Средната геометрична от тези две EC50 стойности е 15,9 µg/l.

CVMP заключава, че не е възможно да се изчисли точна PNEC стойност за цианобактериите, основана на проучването на Robinson et al (2005). Следователно не е изведен коефициент на риска (PEC/PNEC) за цианобактериите.

### 2.3.2 Водни безгръбначни (*Daphnia magna*)

Robinson et al. (2005)<sup>2</sup> изучават токсичността на енрофлоксацин за *Daphnia magna* (водна бълха).

Въпреки, че не следват препоръчаното ОИСП ръководство, резултатите са достатъчни, за да докажат, че енрофлоксацин не може да представлява никакъв риск за водните безгръбначни. Съответно, може да се установи консервативна PNEC стойност при 10 µg/l. Използвайки тази PNEC стойност и PEC<sub>пв</sub>, установени по-горе (0,019 µg/l), може да се докаже коефициент на риска по-малък от 0,01 за водните безгръбначни.

### 2.3.3 Рибa

Robinson et al. (2005)<sup>2</sup> изучават токсичността на енрофлоксацин за *Pimephales promelas* (дребна риба).

Въпреки, че не следват препоръчаното ОИСП ръководство, резултатите са достатъчни, за да докажат, че енрофлоксацин не може да представлява никакъв риск за рибата. Съответно, може да се установи консервативна PNEC стойност при 10 µg/l. Използвайки тази PNEC стойност и PEC<sub>пв</sub>, установени по-горе (0,019 µg/l), може да се докаже коефициент на риска по-малък от 0,01 за рибата.

### 2.3.4 Микроорганизми

Ефектът на енрофлоксацин върху трансформацията на азот от почвените организми е изследван в съответствие с ОИСП ръководство 216 и ЕС метод на изпитване С.21.

Концентрацията с ненаблюдавано въздействие (NOEC) за изследвания глинесто пясъчлив терен на почвата се оказва, че е 2,9 mg енрофлоксацин на килограм почва (сухо тегло). EC50 за азотна трансформация се оценява на над 29 mg/kg почва. От тези данни може да се заключи, че няма да има риск за околната среда в концентрации, 10 пъти над стойността на PЕС<sub>почва</sub>, установена по-горе (542,9 /kg).

### 2.3.5 Растения

Представено е изследване върху растежа на сухоземната растителност според ОИСП ръководство 208.

Изследван е и ефектът на енрофлоксацин върху поникването и растежа на млади сухоземни растения. За изпитването са използвани следните видове: *Cucumis sativus* (краставици), *Lactuca sativa* (марули), *Phaseolus aureus* (китайски грах), *Avena sativa* (овес), *Triticum aestivum* (пшеница) и *Secale cereale* (ръж).

Семената са поставени в естествена пясъчлива почва, съдържаща изследвания обект по номинални концентрации от 10, 31,6, 100, 316 и 1000 mg енрофлоксацин на килограм суха почва (краставици, маруля, китайски грах, овес и пшеница) и 3, 12, 48, 192 и 768 mg енрофлоксацин на килограм суха почва (ръж), съответно.

Не е установен зависим от концентрацията ефект върху поникването на младите растения, дължащ се на енрофлоксацин до най-високата изследвана концентрация. Все пак, растежът (на основа свежо тегло за дадено растение) на всички изследвани видове е значително потиснат от енрофлоксацин. За всички изследвани видове се наблюдава ясен, зависим от концентрацията ефект, а EC50 и NOEC стойностите са в границите от 124 до 435 и по-малко от 10 до 100 mg/kg, съответно. Ръжта е най-чувствителния вид, с EC50 от 124 mg/kg.

Растителното изпитване следва препоръчителното ръководство за изпитване, без големи отклонения и е проведено в съответствие с добрата лабораторна практика. Всички критерии за валидност на ръководството са изпълнени. Предложените EC50 стойности са приемливи и могат да бъдат използвани за получаване на PNEC стойност от 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Използвайки тази PNEC стойност и PЕС<sub>почва</sub>, установени по-горе (542,9 µg/kg), може да се приеме коефициент на риска за растенията от 0,44.

Представено е и проучване, взето от достъпната литература, Boxall et al (2006)<sup>3</sup>. Проучването в последствие не се взема под внимание, тъй като не съдържа достатъчно детайли. За да се оцени ефекта на енрофлоксацин върху поникването и растежа на сухоземните растения е предпочетено новопроведеното проучване.

### 2.3.6 Земни червеи

Според ръководство 222 на ОИСП е извършено изпитване за репродуктивност на земния червей.

Изпитването следва препоръчителното ръководство за изпитване, без големи отклонения и е проведено в съответствие с добрата лабораторна практика. Всички критерии за валидност на ръководството са изпълнени. Предложените NOEC стойности са приемливи и могат да бъдат използвани за получаване на PNEC стойност от 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Използвайки тази PNEC стойност и PЕС<sub>почва</sub>, установена по-горе (542,9 µg/kg), може да се заключи, че коефициента на риска е далеч под 1 за земните червеи.

---

<sup>3</sup> Boxall ABA, Johnson P, Smith EJ, Sinclair CJ, Stutt E, Levy LS. Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants. J Agric Food Chem. 2006;54, 2288-97

## 2.4 Характеристика на риска

Характеристиката на риска се изчислява от коефициента на риска (RQ), който трябва да бъде по-малък от 1 за всички таксономични нива, за да се приеме, че енрофлоксацин не представлява риск за околната среда.

Може да се заключи, че енрофлоксацин не представлява риск за безгръбначните обитавани сладководните басейни, рибите, почвените микроорганизми и почвените безгръбначни животни. Моделиране на по-високо ниво също така разкрива незначителен риск от замърсяване на подпочвените води.

CVMP се съгласява, че заявителят е отговорил на всички изисквания за оценка на растителната токсичност, т.е. нови данни за токсичност и използването на РЕСпочва-плато на базата на нови проучвания върху деградацията.

CVMP заключава, че предоставената информация за токсичността върху цианобактериите е недостатъчна за пълно характеризиране на риска, тъй като информацията в рецензираната статия от Robinson et al 2005 не дава възможност за пълна оценка на напр. валидността на данните и експозиционната концентрация. Все пак, мнението на CVMP е, че разлика от повече от 800 между изчислената РЕСпв (0,019 µg/l) и ЕС50, изчислена въз основа на данни в работата на Robinson et al (15,9 µg/l) показва много ниска експозиция на цианобактериите в резултат на употребата на този продукт и дава уверения, че реалният риск за цианобактериите е приемлив. Проучване, взето от достъпната литература, Knapp et al (2005)<sup>4</sup>, показва, че експозицията е много ниска.

## ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕПОРЪКА ЗА ИЗДАВАНЕ НА ЛИЦЕНЗ ЗА УПОТРЕБА

Представен е богат набор от данни, необходими за провеждане на екологична оценка на риска в съответствие с ръководствата на VICH и CVMP. Някои от данните са от нови проучвания, проведени в съответствие с препоръчаните ръководства на ОИСП и в съответствие с добрата лабораторна практика, тези проучвания са извършени в следствие на въпросите, повдигнати по време на децентрализираната процедура. Други данни са взети от рецензирани от специалисти статии, публикувани в достъпната литература. От тези данни се заключава, че енрофлоксацин, използван според показанията на заявителя не представлява риск за безгръбначните, обитавани сладководните басейни, рибата, почвените микроорганизми, растенията и почвените безгръбначни. Моделиране на по-високо ниво още повече разкрива незначителен риск от замърсяване на подпочвените води.

От представените нови проучвания CVMP заключава, че заявителят отговаря на изискванията за оценка на растителната токсичност.

CVMP е на мнение, че предоставената информация за токсичността върху цианобактериите е недостатъчна за пълно характеризиране на риска, тъй като информацията в рецензираната статия от Robinson et al 2005 не дава възможност за пълна оценка на напр. валидността на данните и експозиционната концентрация. Все пак, разлика от повече от 800 между изчислената РЕСпв и ЕС50, изчислена въз основа на данни в работата на Robinson et al показва много ниска експозиция на цианобактериите в резултат на употребата на този продукт и дава уверения, че реалният риск за цианобактериите е приемлив.

Съответно CVMP заключава, че възраженията, повдигнати от Германия, не трябва да попречат на издаването на лиценз за употреба и че досието, както е представено в процедурата по отнасяне, отговаря на необходимите изисквания по отношение на оценката на риска за цианобактериите (синьозелени водорасли) и сухоземни растения.

---

<sup>4</sup> Knapp CW, Cardoza LA, Hawes JN, Wellington EMH, Larive CK, Graham DW. Fate and Effects of Enrofloxacin in Aquatic Systems under Different Light Conditions. Environmental Science & Technology. 2005;39:9140-6.

### **ПРИЛОЖЕНИЕ III**

#### **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Валидната Кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са окончателните версии, приети по време на процедурата на Координационната група.